



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06345643 A**(43) Date of publication of application: **20 . 12 . 94**

(51) Int. Cl.

A61K 31/165
A61K 31/165
A61K 31/165
C07C277/08
C07C279/22
C07C311/15
C07C317/44
C07C323/62

(21) Application number: **06121615**(22) Date of filing: **03 . 06 . 94**(30) Priority: **04 . 06 . 93 DE 93 4318658**(71) Applicant: **HOECHST AG**

(72) Inventor: **LANG HANS-JOCHEN DR**
KLEEMANN HEINZ-WERNER
SCHOLZ WOLFGANG DR
ALBUS UDO DR

(54) **SUBSTITUTED BENZOYLGUANIDINE, ITS PRODUCTION, ITS USE AS MEDICINE OR DIAGNOSTIC MEDICINE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME**

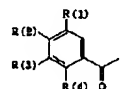
substd.] into reaction with the guanidine.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

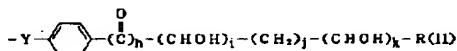
(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a novel compd. which is obtd. by the reaction of a benzoic acid deriv. activated matter and guanidine, has the action to suppress a cell Na^+/H^+ exchange function and is used as a cardiac disease therapeutic agent for the arrhythmia, myocardial infarction, angina pectoris, etc., and as a diagnostic medicine, etc., for the hypertension, etc.

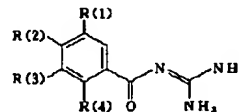
CONSTITUTION: The substd. benzoylguanidine which is expressed by formula III and is useful as the cardiac disease therapeutic agent and as the diagnostic medicine, etc., for the hypertension and proliferative diseases is obtd. by bring the benzoic acid deriv. [e.g.; methyl 4-(4-acetylphenoxy)-3-methylsulfonylbenzoate, etc.] expressed by formula I (R(1) is H, halogen, NO_2 , $\text{C}\equiv\text{N}$, etc.; R(2) is formula II [Y is O, S, etc.; R(11) is H, 1 to 3C alkyl; h is 0, 1; i, j, k are 0, an integer from 1 to 4], etc.; R(3) is R(1), 1 to 6C alkyl, etc.; R(4) is H, OR(16) [R(16) is H, 1 to 3C alkyl], etc.; L is such a desorption group which is easily nucleophilically



I



II



III

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-345643

(43)公開日 平成6年(1994)12月20日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/165	ABN			
	ABQ	9454-4C		
	ABS	9454-4C		
C 0 7 C 277/08		7188-4H		
279/22		7188-4H		

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-121615	(71)出願人	590000145 ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国、65926 フランクフル ト・アム・マイン (番地なし)
(22)出願日	平成6年(1994)6月3日	(72)発明者	ハンス・ヨーヘン・ラング ドイツ連邦共和国デー-65719ホーフハイ ム/タウヌス、リユーデスハイマーシュト ラーセ7
(31)優先権主張番号	P 4 3 1 8 6 5 8 : 0	(72)発明者	ハインツ・ヴェルナー・クレーマン ドイツ連邦共和国デー-61350パートホム ブルク、アンデアホーレンアイヒエ3
(32)優先日	1993年6月4日	(74)代理人	弁理士 高木 千嘉 (外2名)
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)		

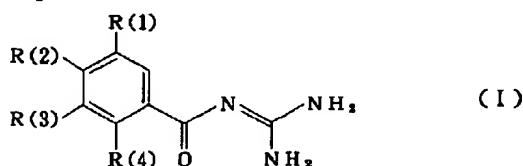
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 置換ベンゾイルグアニジン、その製造方法、医薬または診断薬としてのその使用およびそれらを含む医薬

(57)【要約】

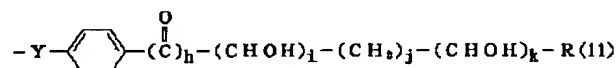
【構成】 次の一般式

【化1】

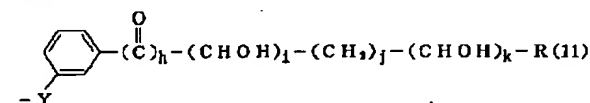


〔式中、R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡Nなど、R(2)は、下記式：

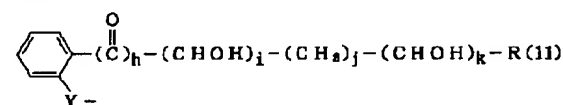
【化2】



または



または



R(3)はR(1)と同様であるか、または(C₁~C₆)-アルキルなど、R(4)は水素、などである〕で示されるベンゾイルグアニジンまたはその薬学的に許容される塩の提供。

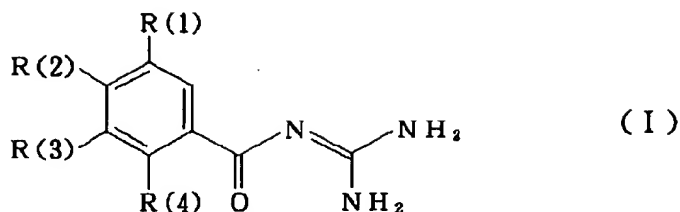
【効果】 この化合物は、不整脈、心筋梗塞、狭心症などの心疾患治療剤などとして有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式I：

* 【化1】

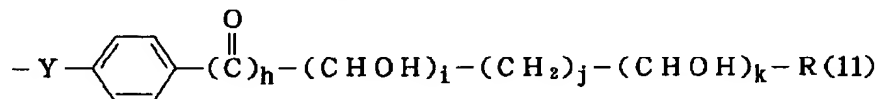
*



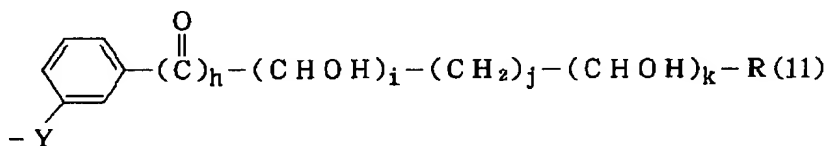
〔式中、R(1)は水素、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{X}_o-(\text{CH}_2)_p-(\text{CF}_2)_q-\text{CF}_3$ 、R(5)- SO_m 、R(6)-CO-またはR(6)R(7)N- SO_2 -であり、ここでXは酸素、SまたはNR(14)であり、mは0、1または2であり、oは0または1であり、pは0、1または2であり、qは0、1、2、3、4、5または6であり、R(5)およびR(6)は $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ -アルケニル、 $\text{C}_6\text{H}_{2m}-\text{R}(8)$ または CF_3 であり、ここでnは0、1、2、3または4であり、R(8)は $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ -シクロアルキル、または未置換

※か、F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9) R(10) {ただしここでR(9)およびR(10)はHまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキルである} よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されたフェニルであり、R(6)はまたHの意味を有し、R(7)はHまたは $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -アルキルであり、ここでR(6)およびR(7)は一緒になって、メチレン基4~5つであることができ、そのうちの1つの CH_2 は酸素、S、NH、N- CH_3 またはN-ベンジルで置き換えられることができ、R(2)は、下記式：

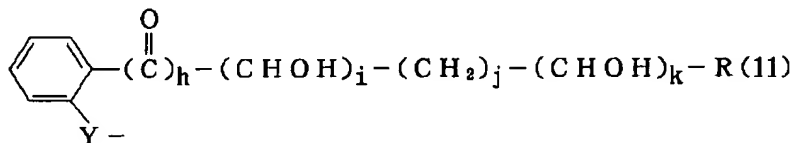
※20 【化2】



または



または



〔式中Yは酸素、-S-またはNR(12)-であり、R(1)およびR(12)は水素または $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ -アルキルであり、そしてhは0または1であり、そしてi、jおよびkはそれぞれ独立して0、1、2、3または4であるが、ただしh、iおよびkが同時に0であることはない〕の基であり、

R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキルまたは-X-R(13)であり、ここでXは酸素、S、NR(14)であり、R(14)はHまたは $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ -シクロアルキルまたは $\text{C}_6\text{H}_{2b}-\text{R}(15)$ であり、

ここでbは0、1、2、3または4であり、そしてR(1

3)およびR(14)は一緒になって、メチレン基4~5個であることができ、そして CH_2 基は酸素、S、NH、N- CH_3 またはN-ベンジルで置き換えられることができ、

R(15)はフェニルであるが、これは未置換か、または、F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9) R(10) {ただしR(9)およびR(10)はHまたは $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -アルキルである} よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されていてよく、

R(4)は水素、-OR(16)または-NR(16)R(17)であり、ここでR(16)およびR(17)はそれぞれ独立して水素または $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ -アルキルである} のベンゾイルグアニ

3

ジンまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 R(1)が水素、F、Cl、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、R(5)-SO_m、R(6)-CO-またはR(6)R(7)N-SO₂であり、

ここでmは0、1または2であり、

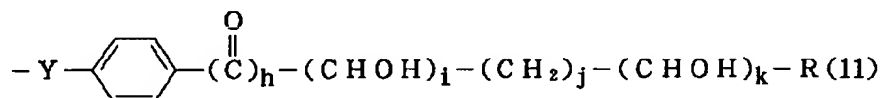
R(5)およびR(6)は(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₆)-アルケニル、C_nH_{2n}-R(8)または $-CF_3$ であり、

nは0または1であり、

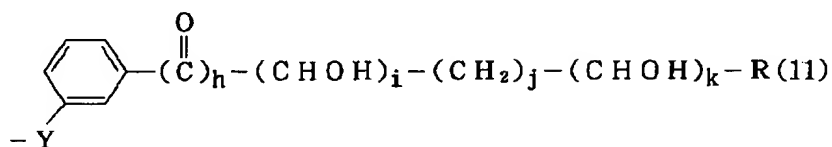
R(8)は(C₃~C₆)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換または、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)〔ただしR(9)およびR(10)はHまたはメチルである〕よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されていてよく、

R(6)はまたHの意味を有し、

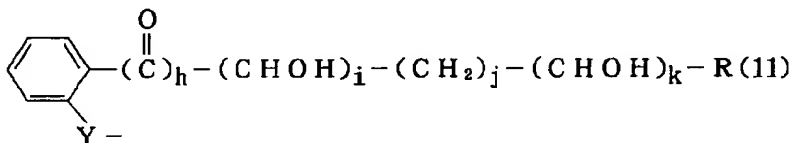
*



または



または

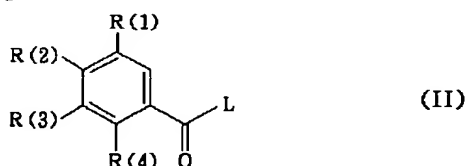


{式中Yは酸素、Sまたは-NR(12)であり、R(11)およびR(12)は独立して水素またはメチルであり、hは0または1であり、iおよびkは互いに独立して0、1、2または3であり、jは0または1であるがh、iおよびkが同時に0であることはない}の基であり、R(3)はメチル、シアノ、トリフルオロメチル、F、Clまたは水素であり、

R(4)は水素、OHまたはNH₂であるような請求項1記載の式Iの化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項4】 下記式II:

【化4】



〔式中R(1)~R(4)は上記した意味を有し、Lは容易に親核置換されるような離脱基である〕の化合物をグアニ

4

* R(7)はHまたはメチルであり、

R(3)は水素、メチル、シアノ、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、

そして他の基は請求項1で定義した通りであるような請求項1記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 R(1)が水素、F、Cl、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、R(5)-SO_m、R(6)-CO-またはR(6)R(7)N-SO₂であり、

ここでmは0、1または2であり、

R(5)はメチルまたはCF₃であり、

R(6)およびR(7)は互いに独立してHまたはメチルであり；R(2)は、下記式：

【化3】

ジンと反応させること、を包含する請求項1記載の化合物Iの製造方法。

【請求項5】 不整脈の治療のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物Iの使用。

【請求項6】 慣用的な添加物と請求項1記載の化合物Iの有効量を混合し、適当な投与形態で投与することを包含する不整脈の治療方法。

【請求項7】 心筋梗塞の治療または予防のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物Iの使用。

【請求項8】 狭心症の治療または予防のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物Iの使用。

【請求項9】 心臓の虚血症状の治療または予防のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物Iの使用。

【請求項10】 末梢および中枢神経系の虚血性症状および卒中の治療または予防のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物Iの使用。

【請求項11】 末梢臓器および組織の虚血性症状の治療または予防のための医薬の製造のための請求項1記載

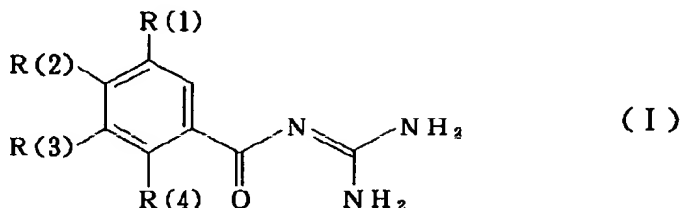
の化合物 I の使用。

【請求項 1 2】 ショック状態の治療のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物 I の使用。

【請求項 1 3】 外科手術および臓器移植における使用のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物 I の使用。

【請求項 1 4】 外科的手段のための移植臓器の保存および保管のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物 I の使用。

【請求項 1 5】 細胞増殖が一次的または二次的な原因 10 であるような疾患の治療のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物 I の使用、即ち抗アテローム性動脈*



〔式中、R(1)は水素、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{X}_0-(\text{CH}_2)_p-(\text{CF}_2)_q-\text{CF}_3$ 、R(5)- SO_2 、R(6)-CO-またはR(6)R(7)N- SO_2 -であり、ここでXは酸素、SまたはNR(14)であり、mは0、1または2であり、oは0または1であり、pは0、1または2であり、qは0、1、2、3、4、5または6であり、R(5)およびR(6)は $(\text{C}_1\sim\text{C}_8)$ -アルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ -アルケニル、 C_6H_5 -R(8)または CF_3 であり、ここでnは0、1、2、3または4であり、R(8)は $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ -シクロアルキル、または未置換か、F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびN ※

* 硬化剤、糖尿病後期合併症、癌、線維性疾患、例えば肺線維症、肝臓または腎臓の線維症、および前立腺肥大の治療薬としての使用。

【請求項 1 6】 Na^+/H^+ 交換剤の抑制のための科学的手段の製造のため、および高血圧および増殖性疾患の診断のための、請求項 1 記載の化合物 I の使用。

【請求項 1 7】 請求項 1 記載の化合物 I 有効量を含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

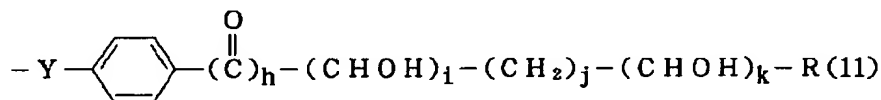
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は下記式 I :

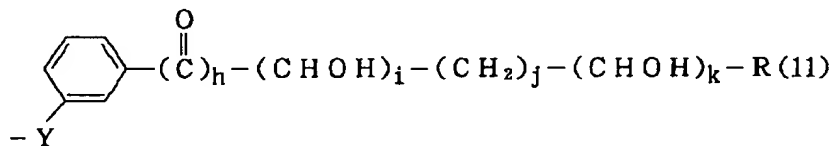
【化 5】

※ R(9) R(10) {ただしここでR(9)およびR(10)はHまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキルである} よりなる群から選択される置換基 1~3 個で置換されたフェニルであり、R(6)はまたHの意味を有し、R(7)はHまたは $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)$ -アルキルであり、ここでR(6)およびR(7)は一緒になって、メチレン基 4~5 個であることができ、そのうちの 1 つの CH_2 は酸素、S、NH、N- CH_3 またはN-ベンジルで置き換えられることができ、R(2)は、下記式:

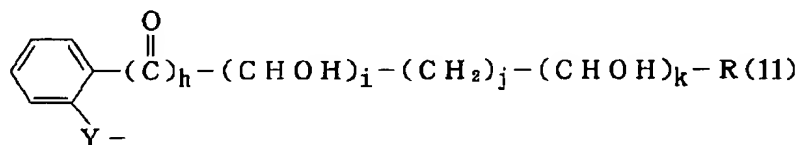
【化 6】



または



または



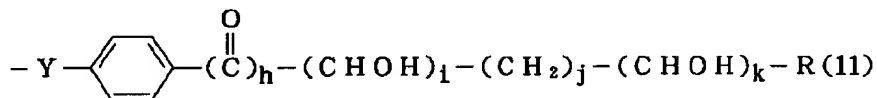
〔式中Yは酸素、-S-またはNR(12)-であり、R(1)およびR(12)は水素または $(\text{C}_1\sim\text{C}_8)$ -アルキルであり、そしてhは0または1であり、そしてi、jおよびkはそれぞれ独立して0、1、2、3または4である 50

が、ただしh、iおよびkが同時に0であることはない} の基であり、R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または $(\text{C}_1\sim\text{C}_8)$ -アルキルまたは-X-R(13)であり、ここでXは酸素、S、NR(14)であり、R(14)はH

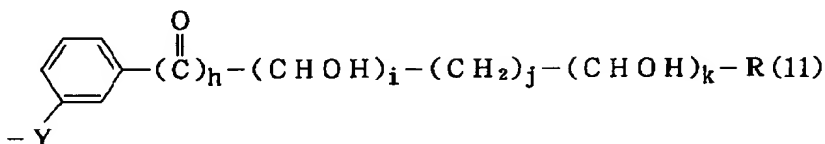
7

または $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキルまたは $-C_6H_5-R$ (15) であり、ここで b は 0、1、2、3 または 4 であり、そして R (13) および R (14) は一緒になって、メチレン基 4～5 個であることができ、そして CH_2 基は酸素、 S 、 NH 、 $N-CH_3$ または N -ベンジルで置き換えられることができ、 R (15) はフェニルであるが、これは未置換か、または、 F 、 Cl 、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR (9) R (10) {ただし R (9) および R (10) は H または $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルである} よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されていてよく、 R (4) は水素、 $-OR$ (16) または $-NR$ (16) R (17) であり、ここで R (16) および R (17) はそれぞれ独立して水素または $(C_1 \sim C_3)$ -アルキルである] のベンゾイルグアニジンおよびその薬学的に許容される塩に関する。

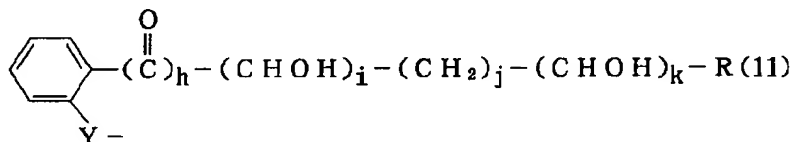
【0002】式 I の好ましい化合物は R (1) が水素、 F 、 Cl 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 R (5) $-SO_n$ 、 R (6) $-CO-$ または R (6) R (7) $N-SO_2$ であり、ここで m は 0、1 または 2 であり、 R (5) および R (6) は $(C_1 \sim$ *



または



または



[式中 Y は酸素、 S または $-NR$ (12) であり、 R (11) および R (12) は独立して水素またはメチルであり、 h は 0 または 1 であり、 i および k は互いに独立して 0、1、2 または 3 であり、 j は 0 または 1 であるが h 、 i および k が同時に 0 であることはない] の基であり、 R (3) はメチル、シアノ、トリフルオロメチル、 F 、 Cl または水素であり、 R (4) は水素、 OH または NH_2 であるような化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0004】置換基 R (1)～ R (4) の 1 つが 1 つ以上の不斉中心を有する場合は、これらは S 型および R 型の何れかを有することができる。化合物は光学異性体、ジアステレオマー、ラセメートまたはこれらの混合物として存在できる。記載したアルキル基は直鎖または分枝鎖の何れかで存在できる。

8

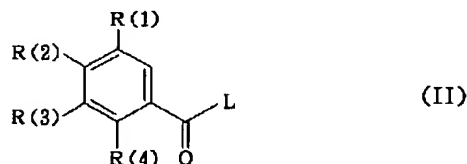
* C_n -アルキル、 $(C_3 \sim C_4)$ -アルケニル、 C_nH_{2n-1} R (8) または $-CF_3$ であり、 n は 0 または 1 であり、 R (8) は $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換かまたは、 F 、 Cl 、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR (9) R (10) {ただし R (9) および R (10) は H またはメチルである} よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されていてよく、 R (6) はまた H の意味を有し、 R (7) は H またはメチルであり、 R (3) は水素、メチル、シアノ、 $-CF_3$ 、 F または Cl であり、そして他の基は前記したものであるような化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0003】特に好ましい式 I の化合物は、 R (1) が水素、 F 、 Cl 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 R (5) $-SO_n$ 、 R (6) $-CO-$ または R (6) R (7) $N-SO_2$ であり、ここで m は 0、1 または 2 であり、 R (5) はメチルまたは CF_3 であり、 R (6) および R (7) は互いに独立して H またはメチルであり； R (2) は、下記式：

【化7】

※【0005】本発明はまた、下記式II：

【化8】



[式中 R (1)～ R (4) は上記した意味を有し、 L は容易に親核置換されるような離脱基である] の化合物をグアニジンと反応させること、を包含する化合物 I の製造方法に関する。 L がアルコキシ基、好ましくはメトキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ、メチルチオまたは 2-ピリジルチオ基、または、窒素ヘテロ環、好ましくは 1-イミダゾリルであるような式 II の活性化酸誘導体は、好

都合には、もととなるカルボニルクロリド (式II, L = C1) からそれ自体知られた方法で得られ、そのカルボニルクロリドはその一部はもととなるカルボン酸

(式II, L = OH) からそれ自体知られた方法で、例えばチオニルクロリドを用いて、調製できる。

【0006】式II (L = C1) のカルボニルクロリドに加えて、その他の式IIの活性酸誘導体もまた、もととなる安息香酸誘導体 (式II, L = OH) から直接それ自体知られた方法で調製でき、例えばメタノール中のガス状塩酸により処理により $L = OCH_3$ であるような式IIのメチルエステルから、カルボニルジイミダゾールによる処理により式 (II) のイミダゾリドから [L = 1-イミダゾリル, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)]、不活性溶媒中のトリエチルアミンの存在下 $C1COOC_2H_5$ またはトシルクロリドを用いて混合無水物IIから、そしてジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) またはO-[(シアノ (エトキシカルボニル) メチレン) アミノ] -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオボレート ("TOTU") を用いた安息香酸の活性化により [Proceedings of the 21, European Peptide Symposium, Peptides 1990, E. GiraltおよびD. Andreu片, Escom, Leiden, 1991] 調製できる。式IIの活性カルボン酸誘導体の調製のために適する多くの方法は、J MarchのAdvanced Organic Chemistry, 第3版 (John Wiley & Sons, 1985), p. 350に記載の文献に詳述されている。

【0007】式Iの活性カルボン酸誘導体とグアニジンとの反応は、プロトン性または非プロトン性の、極性ただし不活性の有機溶媒中、それ自体知られた方法で実施される。メタノール、イソプロパノールまたはTHFは、それらの溶媒の20℃～沸点の温度で、メチルベンゾート (II, L = OMe) とグアニジンの反応において適することが解っている。化合物IIと塩非含有グアニジンとの反応の大部分は、反応は、THF、ジメトキシエタンまたはジオキサンのような非プロトン性の不活性溶媒中で好都合に行なった。しかしながら、塩基、例えば水酸化ナトリウムを使用する場合は、IIおよびIIIの反応における溶媒として水も使用できる。L = C1である場合は、反応は、例えばハロゲン化水素酸に結合するための過剰のグアニジンの形態で、酸スカベンジャーを添加することにより好都合に行なわれる。

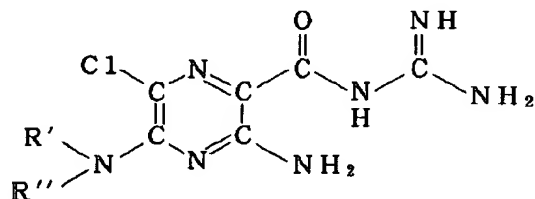
【0008】式IIのもととなる安息香酸誘導体の一部は知られたものであり、文献に記載されている。式IIの知られていない化合物は、例えば4- (または5-) ハロ-3-クロロスルホニル安息香酸を、アンモニアまたはアミンを用いて3-アミノスルホニル-4- (または5-) ハロ安息香酸に、または重炭酸ナトリウムのような弱い還元剤を用いて3-アルキルスルホニル-4- (または5-) ハロ安息香酸に変換し、その後アルキル化し、そして、得られた安息香酸を上記した方法の何れかに従

って反応させて本発明の化合物Iを得ることにより、文献記載の方法で調製できる。4位および5位の置換基の一部の導入は、アリールハライドと、例えば有機スズ、有機ホウ酸または有機ボランまたは有機銅または亜鉛化合物のパラジウム媒介交叉結合カップリングの文献記載の方法により行なう。

【0009】一般に、ベンゾイルグアニジンIは弱塩基であり、塩の形成を伴って酸と結合できる。考えられる酸付加塩はすべての生理学的に寛容性を有する酸の塩であり、例えばハロゲン化物、特に塩酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩である。化合物Iは置換アシルグアニジンである。アシルグアニジンの最も著名な代表例はピラジン誘導体アミロライドであり、これは、カリウム欠乏利尿剤として治療に用いられている。アミドライド型の多くのその他の化合物が文献に記載されており、例えばジメチルアミロライドまたはエチルイソプロピルアミロライドがある。

【0010】

【化9】



アミロライド: R' , $R' = H$

ジメチルアミロライド: R' , $R' = CH_3$

エチルイソプロピルアミロライド: $R' = C_2H_5$,

$R' = CH(CH_3)_2$

【0011】アミロライドの抗不整脈特性を示す研究については更に報告されている [Circulation 79, 1257-63 (1989)]。しかしながら、その作用は僅かに認められるのみであり、高血圧および塩分排泄性の作用を伴って生じるため、これらの副作用が心臓不整脈の治療には望ましくないという、抗不整脈剤として広範に使用するための障害がある。アミロライドの抗不整脈特性は単離動物心臓における実験でも示されている (Eur. Heart J. 9 (Suppl. 1): 167 (1988): (アブストラクトの本))。例えば、ラット心臓において人工的に誘発された心室細動がアミロライドにより完全に抑制されることが解った。上記したアミロライド誘導体エチルイソプロピルアミロライドはこのモデルにおいては、アミロライドよりもむしろ強力であった。

【0012】米国特許第5,091,394号 (HOE 89/F 288) は基R(1)に相当する位置に水素原子を有するベンゾイルグアニジンを記載している。ドイツ国特許出願P 4 204 575.4号 (HOE 92/F 034) は3,5-置換ベンゾイルグアニジンを提案しているが、これにおいては、置換基R(2)は本発明の特

許請求の範囲の意味を有さない。米国特許第3,780,027号では、式Iの化合物と構造的に同様であり、ブメタニドのような市販のループ利尿剤から誘導されるアシルグアニジンが記載されている。この化合物については、強力な塩分排泄活性も同時に報告されている。従って、本発明の化合物は望ましくなく不都合な塩分排泄特性を有さないが、例えば酸素欠乏症状の例において起こるような種類の不整脈に対抗する極めて良好な抗不整脈作用を有することは、予測されないことであつた。

【0013】薬理学的特性の結果、心臓保護要素を有する抗不整脈剤として、化合物は心筋梗塞の予防および心筋梗塞の治療および狭心症の治療のために極めて適しており、それらはまた、虚血的に誘導された損傷の形成において、特に虚血的に誘導された心臓不整脈の発生において、病理学的生理学的過程を予防的に抑制するか、または、大きく減少させる。病理学的に低酸素で虚血性の状況に対抗する保護作用を有するため、本発明の式Iの化合物は細胞Na⁺/H⁺交換機能の抑制により、虚血またはそれにより誘導された一次的または二次的な疾患により誘発される全ての急性または慢性の損傷の治療のための薬剤として使用できる。これは外科的介入のための薬剤としての使用にも関連し、例えば臓器移植においては、化合物は摘出前および摘出中のドナーにおける臓器の保護、そして、例えば生理学的バス液中での治療中または保存中そして受容者の身体への移植中の摘出臓器の保護のために使用できる。化合物はまた、例えば心臓および末梢欠陥における血管形成の外科的介入の実施中に有用な保護の薬剤となる。虚血的に誘発された損傷に対抗する保護作用により、化合物はまた、神経系、特にCNSにおける虚血の治療のための薬剤として適しており、例えば卒中または脳水腫の治療に適している。更に、本発明の式Iの化合物は、ショック形態、例えばアレルギー性、心臓性、血液量減少性および細菌性のショックの治療のためにも適している。

【0014】更に、本発明の式Iの化合物は細胞の増殖、例えば線維芽細胞の増殖および血管平滑筋の増殖に対して強力な抑制作用を示すという特徴を有する。従って式Iの化合物は、細胞の増殖が一次的または二次的な原因であるような疾患のための有用な治療薬と考えることができ、そしてこのため、抗アテローム性動脈硬化剤、糖尿病後期合併症、癌、線維性疾患、例えば肺線維症、肝臓または腎臓の線維症、臓器肥大および過形成、特に前立腺過形成または前立腺肥大の治療薬として使用できる。

【0015】本発明の化合物は細胞内ナトリウムプロトン交互輸送物質(Na⁺/H⁺交換物質)の活性抑制剤であり、多くの疾患(本態性高血圧、アテローム性動脈硬化症、糖尿病等)において、容易に測定できる細胞、例えば赤血球、血小板および白血球で形成される。従って本発明の化合物は、例えば特定の形態の高血圧の測定

および識別のための診断薬として使用する際等、優れた簡単な科学的手段として適しており、一方、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、増殖性疾患等にも用いることができる。更に、式Iの化合物は血圧の上昇の防止のための防止の治療に適しており、例えば本態性高血圧の治療に適する。

【0016】知られた化合物と比較して、本発明の化合物は有意に改良された水溶性を有する。従ってこれらは静脈内投与により適している。化合物Iを含有する薬剤は、経口、非経腸、静脈内、肛門内または吸入により投与することができ、好ましい投与形態は特定の疾患の種類に応じて変化する。化合物Iは、それ自体で、または獣医用および医療用の薬剤で指定されている薬学的補助剤とともに使用できる。所望の薬学的製剤に適する補助剤は専門家である当業者のよく知るものである。溶媒の外に例えば、ゲル化剤、坐薬基材、錠剤成形助剤およびその他の活性化合物賦形剤、抗酸化剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、フレーバー調節剤、保存料、可溶化剤または着色料を使用できる。

【0017】経口投与剤型のためには、活性化合物をこの目的のために適する添加剤、例えば賦形剤、安定化剤または不活性希釈剤とともに混合し、常法に従って、適当な投与形態、例えば錠剤、コーティング錠剤、ハードゼラチンカプセル、または水性、アルコール性または油性の溶液とする。使用できる不活性の賦形剤は例えば、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、乳酸、グルコースまたは澱粉、特にコーンスターチである。調製は乾燥または湿性の顆粒として行なうことができる。適当な油性の賦形剤または溶媒は、例えば植物性または動物性の油、例えばヒマワリ油または魚肝油である。

【0018】皮下または静脈内への投与のためには、活性化合物は所望により、この目的のために慣用的な物質、例えば可溶化剤、乳化剤またはその他の助剤を用いて、溶液、懸濁液または乳液の形態とする。適当な溶媒は、例えば水、生理食塩水またはアルコール類、例えばエタノール、プロパノール、グリセロールおよび糖、例えばグルコースまたはマンニトールの溶液、あるいは、記載した種々の溶媒の混合物である。

【0019】エアロゾルまたはスプレーの形態で投与するのに適する薬学的製剤は、例えば、薬学的に許容される溶媒、特にエタノールまたは水、またはこれらの溶媒の混合物中の式Iの活性化合物の溶液、懸濁液または乳液である。必要に応じて、製剤はまた更に別の薬学的補助剤、例えば、界面活性剤、乳化剤および安定剤並びに高圧ガスを含有することができる。このような製剤は通常は、約0.1~10重量%、特に約0.3~3重量%の濃度で活性化合物を含有する。

【0020】投与すべき式Iの活性化合物の用量および投与頻度は、使用する化合物の活性の強度および持続時

10

20

30

40

50

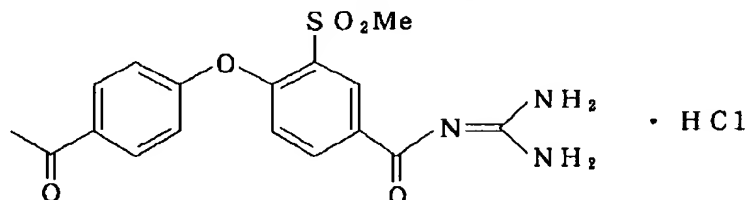
間により異なり、また更に治療する疾患の種類および重症度、治療する哺乳類の性別、年齢、体重および個体別の応答性により異なる。平均して、体重約75kgの患者における式Iの化合物の一日当たり容量は少なくとも0.001mg/kg好ましくは0.01mg/kgから多くとも10mg/kg好ましくは1mg/kg体重である。疾患の急性の症状、例えば心筋梗塞直後においては、より高い用量およびより高い頻度で投与することが必要であり、例えば、一日当たり4回まで個々の用量を用いてよい。例えば集中治療室の心筋梗塞患者に静脈内投与する場合は、200mg/日以下を必要とする。

【0021】略号のリスト

MeOH	メタノール
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
NBS	N-ブロモスクシンイミド
AIBN	α, α -アゾビスイソブチロニトリル
EI	電子衝撃
DCI	脱着化学イオン化
EA	酢酸エチル (EtOAc)
DIP	ジイソプロピルエーテル
MTB	メチルト-ブチルエーテル
HEP	n-ヘプタン
DME	ジメトキシエタン
FAB	高速原子衝突
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
THF	テトラヒドロフラン
ES	電子スプレーイオン化

【0022】実験セクション

ベンゾイルグアニジン (I) の調製の一般的方法；変法A：安息香酸原料 (II, L=OH)



a) メチル4-(4-アセチルフェノキシ)-3-メチルスルホニルベンゾエート

メチル4-クロロ-3-メチルスルホニルベンゾエート5ミリモル、炭酸カリウム15ミリモルおよび4-ヒドロキシアセトフェノン5ミリモルを2時間無水DMF 10ml中、アルゴン下、130℃で撹拌した。次にDMFを真空中に除去し、残存物を水50mlおよびEA 50mlに溶解し、溶液をEA 50mlで2回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中に除去した。ジエチルエーテルから結晶化させ、明茶色の固体1.2gを得た。融点135℃

R_f (MTB)=0.41 MS(DCI):349(M+1)*

* 式IIの安息香酸誘導体0.01モルを無水THF 60ml中に溶解または懸濁し、次にカルボニルジイミダゾール1.78g(0.011モル)で処理した。室温で2時間撹拌した後、グアニジン2.95g(0.05モル)を反応溶液に導入した。一夜撹拌した後、THFを減圧下(Rotavapor)に留去し、残存物を水で処理し、混合物を2N塩酸でpH6~7とし、相当するベンゾイルグアニジン(式I)を濾去した。このようにして得られたベンゾイルグアニジンを、水性、メタノール性またはエーテル性の塩酸またはその他の生理学的に許容される酸で処理して相当する塩に変換した。

【0023】ベンゾイルグアニジン (I) の調製の一般的方法；変法B：アルキルベンゾエート原料 (II, L=O-アルキル)

式IIのアルキルベンゾエート5ミリモルおよびグアニジン(遊離塩基)25ミリモルをイソプロパノール15mlに溶解するか、またはTHF 15mlに懸濁するかして、変換が完了(薄層により確認)するまで還流下に煮沸した(典型的な反応時間2~5時間)。溶媒を減圧下(Rotavapor)に蒸留することにより除去し、残存物をEA 300mlに溶解し、溶液を各々重炭酸ナトリウム溶液50mlで3回洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中に留去し、残存物を適当な溶離剤、例えばEA/MeOH 5:1を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した(塩形成のためには変法A参照)。

【0024】実施例1 4-(4-アセチルフェノキシ)-3-メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

【化10】

※ b) 4-(4-アセチルフェノキシ)-3-メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

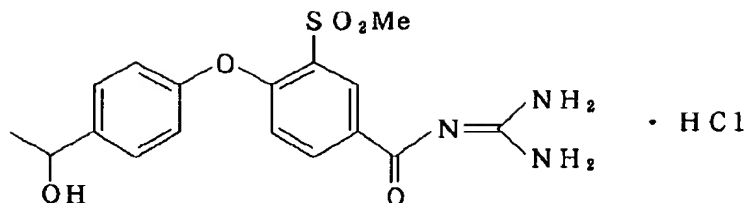
エステル1a) 1.2ミリモルおよびグアニジン6.0ミリモルを一般的方法Bに従って反応させた。白色粉末130g。融点>270℃

R_f (EA/MeOH 5:1)=0.46 MS(DCI):376(M+1)

【0025】実施例2 4-[4-(2(R,S)-ヒドロキシエチル)フェノキシ]メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

【化11】

15



16

a) エチル 4-〔4-(2(R,S)-ヒドロキシエチル)フェノキシ〕メチルスルホニルベンゾエート
 ケトン 1 a) 2.4 ミリモルおよび NaBH₄ 2.4 ミリモルを無水エタノール 10 ml 中に溶解し、混合物を 20 時間アルゴン下室温で撹拌した。次に水 10 ml を添加し、エタノールを真空下に除去した。飽和塩化ナトリウム水溶液 10 ml を添加し、混合物を EA 20 ml で 3 回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。淡黄色の油状物 700 mg が得られた。

R_f(MTB)=0.41 MS(DCI): 363 (M+1)

b) 4-〔4-(2(R,S)-ヒドロキシエチル) *

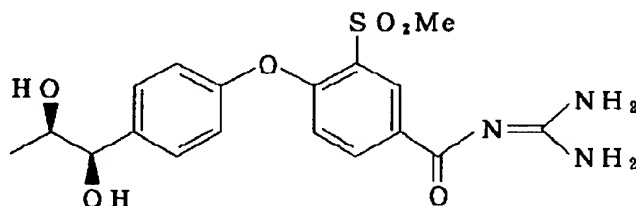
* フェノキシ〕メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

エステル 2 a) 1.9 ミリモルおよびグアニジン 9.6 ミリモルを一般的方法 B に従って反応させた。白色粉末 130 g。融点 > 270 °C

R_f(EA/MeOH 10:1)=0.21 MS(DCI): 379 (M+1)

【0026】実施例 3 4-〔4-(1(R), 2(R)-ジヒドロキシプロパン-1-イル)フェノキシ〕-3-メチルスルホニルベンゾイルグアニジン

【化 12】



a) メチル 4-(4-ホルミルフェノキシ)-3-メチルスルホニルベンゾエート

メチル 4-フルオロ-3-メチルスルホニルベンゾエート 39 ミリモル、4-ホルミルフェノール 39 ミリモルおよび炭酸カリウム 78 ミリモルを 3.5 時間無水 DMF 100 ml 中アルゴン下 130 °C で撹拌した。次に混合物を水 300 ml 中に注ぎ込み、各々 EA 300 ml で 3 回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。残存物を MTB から再結晶させ、無色の固体 1.6 g を得た。

R_f(MTB)=0.59 MS(ES): 335 (M+1)

【0027】b) メチル 4-(4-プロパン-1-イルフェノキシ)-3-メチルスルホニルベンゾエート, E/Z 混合物

エチルトリフェニルホスホニウムブロミド 7.2 ミリモルを無水 THF 50 ml 中に懸濁し、カリウム t-ブトキシド 6.7 ミリモルで室温で処理した。混合物を 3 時間この温度で撹拌し、次に 0 °C に冷却し、そして THF 15 ml 中のアルデヒド 3 a) 4.8 ミリモルの溶液を滴下添加した。混合物を 1 時間室温で撹拌し、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 50 ml 中に注ぎ込み、EA 100 ml で 3 回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。DIP を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、無色の油状物 1.3 g を得た。

R_f(DIP)=0.40 MS(ES): 346 (M+1)

【0028】c) メチル (E)-4-(4-プロパン-1-イルフェノキシ)-3-メチルスルホニルベンゾエート

E/Z 混合物 3 b) 3.8 ミリモルおよびヨウ素 3.8 ミリモルを塩化メチレン 50 ml 中 5 日間室温で放置した。混合物を硫酸ナトリウム溶液 50 ml 中に注ぎ込み、塩化メチレン 50 ml で 2 回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。無色油状物 1.3 g

d) メチル 4-〔4-(1(R), 2(R)-ジヒドロキシプロパン-1-イル)フェノキシ〕-3-メチルスルホニルベンゾエート

オレフィン 3 e) 1.9 ミリモルおよび AD 混合物 α 2.6 g (J. Org. Chem. 1992, 57, p. 2769) を t-ブタノール 9 ml および水 9 ml 中 5 時間室温で撹拌した。次に硫酸ナトリウム 3 g を添加し、混合物を更に 30 分間室温で撹拌した。次に各々 EA 50 ml で 3 回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。MTB を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより無色油状物 130 mg を得た。

R_f(MTB)=0.14 MS(ES, +LiCl): 387 (M+7)

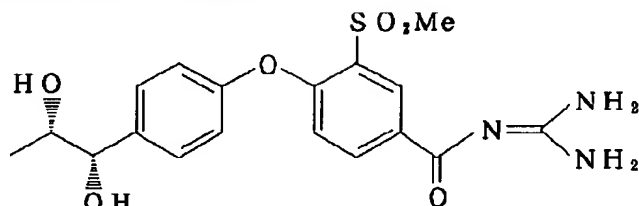
【0029】e) 4-〔4-(1(R), 2(R)-ジヒドロキシプロパン-1-イル)フェノキシ〕-3-メチルスルホニルベンゾイルグアニジン

メチルエステル 3 d) を 0.29 ミリモル、およびグア

ニジン1.5ミリモルを一般的方法Bに従って反応させた。不定系固体29mg

$R_f(\text{EA}/\text{MeOH } 5:1)=0.23$ MS(ES):
408(M+1)

実施例4の標題化合物はAD混合物βを用いて実施例3*



$R_f(\text{EA}/\text{MeOH } 5:1)=0.23$ MS(ES):
408(M+1)

【0031】薬理学的データ

ウサギ赤血球の Na^+/H^+ 交換物質の抑制

ニュージーランド白ウサギ(Ivanovas)に6週間2%コレステロールを含有する標準食餌を与え、 Na^+/H^+ 交換物質を活性化し、これにより、フレイム分析による Na^+/H^+ 交換物質を介した赤血球への Na^+ の流入を測定することができた。血液は耳動脈から採取し、ヘパリンカリウム25IUを用いて凝血防止した。各試料の一部を用いて二連で、遠心分離によりヘマトクリットを測定した。各場合において100μlずつを用いて赤血球の Na^+ 初期含有量を測定した。

【0032】アミロライド感受性ナトリウム流入を測定するために、各血液試料100μlを、高浸透圧塩ースクロース培地(mmol/リットル:140 NaCl, 3 KCl, 150スクロース, 0.1ウアバイン, 20トリスヒドロキシメチルアミノメタン)各々5ml中、pH 7.4、37℃でインキュベートした。次に赤血球を氷 ※30

*と同様にして合成した。

【0030】実施例4 4-[4-(1(R), 2(S)-ジヒドロキシプロパ-1-イル)フェノキシ]-3-メチルスルホニルベンゾイルグアニジン

【化13】

※冷塩化マグネシウム-ウアバイン溶液(mmol/リットル:112mg MgCl₂, 0.1ウアバイン)で3回洗浄し、蒸留水2.0ml中で溶血させた。細胞内ナトリウム含有量をフレイム分析で測定した。

【0033】実質 Na^+ 流入を、ナトリウム初期値とインキュベート後の赤血球のナトリウム含有量との間の差から計算した。アミロライド抑制性のナトリウム流入は、アミロライド 3×10^{-4} mol/リットルの存在下および非存在下のインキュベーション後の赤血球のナトリウム含有量における差として得られた。ナトリウム流入はまた、この方法により、本発明の化合物の場合にも測定した。

【0034】結果

Na^+/H^+ 交換物質の抑制

実施例	IC ₅₀ μmol/リットル
1	0.4
2	0.4
3	0.3~0.5
4	0.1~0.5

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 311/15		7419-4H		
317/44		7419-4H		
323/62		7419-4H		
(72)発明者	ヴォルフガング・シヨルツ		★(72)発明者	ウードー・アルプス
	ドイツ連邦共和国デー65760エシユボル			ドイツ連邦共和国デー61197フロールシ
	ン、ウンターオルトシュトラッセ30	★		ユタト、アム・レーマーカステル9